

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Fampyra 10 mg depottabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 10 mg fampridin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

En gulvit, filmdragerad, oval, bikonvex 13 x 8 mm tablett med platt kant och A10präglat på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fampyra är indicerat för förbättring av gångförmåga hos vuxna patienter med multipel skleros med nedsatt gångförmåga (EDSS 4-7).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vid behandling med Fampyra ska förskrivning och övervakning ske av läkare med erfarenhet av att behandla MS.

Dosering

Den rekommenderade dosen är en 10 mg-tablett två gånger dagligen, som tas med 12 timmars mellanrum (en tablett på morgonen och en tablett på kvällen). Fampyra ska inte administreras oftare eller vid högre doser än rekommenderat (se avsnitt 4.4). Tabletterna ska tas utan mat (se avsnitt 5.2).

Inledning och utvärdering av behandling med Fampyra

- Den inledande förskrivningen ska begränsas till två till fyra veckors behandling, eftersom klinisk effekt vanligen kan identifieras inom två till fyra veckor efter att behandlingen med Fampyra startats.
- En bedömning av gångförmågan på tid, t ex T25FW (Timed 25 Foot Walk) eller enligt MSWS-12-poängskalan (Multiple Sclerosis Walking Scale), rekommenderas för att utvärdera förbättring inom två till fyra veckor. Om ingen förbättring observeras ska Fampyra sättas ut.
- Fampyra ska sättas ut om ingen effekt rapporteras av patienten.

Förnyad utvärdering av behandlingen med Fampyra

Om en minskning av gångförmågan observeras ska läkaren överväga att avbryta behandlingen för att åter bedöma effekten av Fampyra (se ovan). Den förnyade bedömningen ska omfatta utsättning av Fampyra och en bedömning av gångförmågan. Fampyra ska sättas ut om patienten inte längre har någon effekt på gångförmågan.

Missad dos

Den vanliga doseringsregimen ska alltid följas. Dubbel dos ska inte tas för att kompensera missad dos.

Äldre

Njurfunktionen ska kontrolleras hos äldre innan behandling med Fampyra inleds. Övervakning av njurfunktionen för att upptäcka eventuell nedsatt njurfunktion rekommenderas hos äldre (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Fampyra är kontraindicerat för patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Fampyra för barn upp till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Fampyra är avsett för oral användning.

Tabletten måste sväljas hel. Den får inte delas, krossas, lösas upp, sugas på eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med andra läkemedel som innehåller fampridin (4-aminopyridin).

Patienter med tidigare kramper i anamnesen eller som för närvarande har kramper.

Patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min).

Samtidig användning av Fampyra och läkemedel som hämmar den organiska katjontransportören 2 (OCT2), till exempel cimetidin.

4.4 Varningar och försiktighet

Kramprisk

Behandling med fampridin ökar risken för kramper (se avsnitt 4.8).

Fampyra ska administreras med försiktighet då det förekommer någon faktor som kan sänka kramptröskeln.

Fampyra ska sättas ut hos patienter som upplever kramper under pågående behandling.

Nedsatt njurfunktion

Fampyra utsöndras till största delen oförändrat via njurarna. Patienter med nedsatt njurfunktion har högre plasmakoncentrationer, vilket förknippas med mer biverkningar, i synnerhet neurologiska sådana. Det rekommenderas att njurfunktionen kontrolleras före behandling och regelbundet kontrolleras under behandling för alla patienter (i synnerhet äldre hos vilka njurfunktionen kan vara nedsatt). Kreatininclearance kan beräknas med hjälp av Cockcroft-Gaults formel.

Försiktighet krävs när Fampyra förskrivs till patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion eller till patienter som använder läkemedel som är substrat för OCT2, till exempel karvedilol, propranolol och metformin.

Överkänslighetsreaktioner

Efter godkännande för försäljning har det förekommit rapporter om allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion). De flesta av dessa fall inträffade inom den första behandlingsveckan. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt patienter som har haft allergiska reaktioner tidigare. Om anafylaktiska eller andra allvarliga reaktioner uppkommer ska behandlingen med Fampyra stoppas permanent.

Övriga varningar och försiktighetsåtgärder

Fampyra ska administreras med försiktighet till patienter med kardiovaskulära symtom på rytmrubbningar och sinoatriala eller atrioventrikulära överledningsrubbningar (dessa biverkningar ses vid överdosering). Säkerhetsdata vad gäller dessa patienter är begränsad.

Den ökade förekomsten av yrsel och balansrubbning som ses med Fampyra kan resultera i en ökad risk för fall. Därför ska patienter använda gånghjälpmedel vid behov.

I kliniska studier sågs lågt antal vita blodkroppar hos 2,1 % av patienterna som fick Fampyra och hos 1,9 % av patienterna som fick placebo. Infektioner observerades i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8) och en ökad infektionsfrekvens och nedsatt immunförsvar kan inte uteslutas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig behandling med andra läkemedel som innehåller fampridin (4-aminopyridin) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fampridin elimineras huvudsakligen via njurarna, varvid den aktiva njurutsöndringen svarar för omkring 60% (se avsnitt 5.2). OCT2 är den transportör som svarar för den aktiva utsöndringen av fampridin. Därför är samtidig användning av fampridin och läkemedel som är hämmare av OCT2, till exempel cimetidin, kontraindicerad (se avsnitt 4.3) och samtidig användning av fampridin och läkemedel som är substrat för OCT2, t ex carvedilol, propranolol och metformin, ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Interferon: fampridin har administrerats samtidigt med interferon-beta och inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner observerades.

Baklofen: fampridin har administrerats samtidigt med baklofen och inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner observerades.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data vad gäller användning av fampridin hos gravida kvinnor. Djurstudier har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Som en förebyggande åtgärd bör man undvika användning av Fampyra under graviditet.

Amning

Det är inte känt om fampridin utsöndras i bröstmjolk hos människa eller djur. Fampyra rekommenderas inte under amning.

Fertilitet

I djurstudier sågs inga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fampyra har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner då Fampyra kan orsaka yrsel.

4.8 Biverkningar

Säkerheten för Fampyra har utvärderats i randomiserade kontrollerade kliniska studier, i öppna långtidsuppföljningar och efter godkännande för försäljning.

Identifierade biverkningar är mestadels neurologiska och omfattar kramper, sömnlöshet, ångest, balansrubbing, yrsel, parestesi, tremor, huvudvärk och asteni. Detta stämmer överens med verkningsmekanismen för fampridin. Urinvägsinfektion var den biverkning som rapporterades i högst incidens i placebokontrollerade studier på patienter med multipel skleros som givits Fampyra i den rekommenderade dosen (hos cirka 12% av patienterna).

Biverkningar anges nedan efter organklass och absolut frekvens. Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA SOC	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion ¹	Mycket vanlig
	Influensa ¹	Vanlig
	Nasofaryngit ¹	Vanlig
	Virusinfektion ¹	Vanlig
Immunsystemet	Anafylaxi	Mindre vanlig
	Angioödem	Mindre vanlig
	Överkänslighet	Mindre vanlig
Psykiska störningar	Sömnproblem	Vanlig
	Ångest	Vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanlig
	Huvudvärk	Vanlig
	Balansrubbing	Vanlig
	Svindel	Vanlig
	Parestesi	Vanlig

MedDRA SOC	Biverkning	Frekvenskategori
	Tremor	Vanlig
	Kramper ³	Mindre vanlig
	Förrärande av trigeminusneuralgi	Mindre vanlig
Hjärtat	Palpitation	Vanlig
	Takykardi	Mindre vanlig
Blodkärl	Hypotoni ²	Mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Vanlig
	Faryngolaryngeal smärta	Vanlig
Magtarmkanalen	Illamående	Vanlig
	Kräkningar	Vanlig
	Förstoppning	Vanlig
	Dyspepsi	Vanlig
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Mindre vanlig
	Urtikaria	Mindre vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Vanlig
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanlig
	Obehag i bröstet ^{2*}	Mindre vanlig

¹ Se avsnitt 4.4

² Dessa symtom observerades i samband med överkänslighet

³ Se avsnitt 4.3 och 4.4

Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighet

Efter godkännande för försäljning har det förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi) vilka har förekommit tillsammans med ett eller flera av följande symtom: dyspné, obehag i bröstet, hypotoni, angioödem, utslag och urtikaria. För ytterligare information om överkänslighetsreaktioner, se avsnitt 4.3 och 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom

Akuta symtom på överdosering av Fampyra stämmer överens med retning av det centrala nervsystemet och bestod av förvirring, darrighet, diafores, kramper och amnesi.

CNS-biverkningar vid höga doser av 4-aminopyridin omfattar yrsel, förvirring, kramper, status epilepticus, ofrivilliga och koreoatetoida rörelser. Andra biverkningar vid höga doser omfattar fall av hjärtarytmier (till

exempel supraventrikulär takykardi och bradykardi) och ventrikulär takykardi som en följd av potentiell QT-förlängning. Rapporter om hypertension har även förekommit.

Behandling

Patienter som överdoserat ska ges stödjande vård. Upprepad krampaktivitet ska behandlas med bensodiazepin, fenytoin eller annan lämplig akut behandling mot kramper.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX07.

Farmakodynamisk effekt

Fampyra är en kaliumkanal-blockerare. Genom att blockera kaliumkanaler minskar Fampyra läckaget av joner genom dessa kanaler. Detta förlänger repolariseringen och förstärker bildandet av aktionspotentialer i demyeliniserade axoner, därmed förbättras den neurologiska funktionen. Genom att bildandet av aktionspotentialer förstärks kan troligtvis fler impulser ledas i det centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier (MS-F203, MS-F204 och 218MS305) har genomförts. Antalet respondenter var oberoende av samtidig immunmodulerande behandling (inklusive interferoner, glatirameracetat, fingolimod och natalizumab). Fampyra-dosen var 10 mg morgon och kväll.

Studier MS-F203 och MS-F204

Det primära effektmåttet i studierna MS-F203 och MS-F204 var responderfrekvensen för gånghastighet uppmätt via T25FW (Timed 25 Foot Walk). En responder definierades som en patient som haft en snabbare gånghastighet under minst tre av de fyra besöken under den dubbelblinda delen av studien, jämfört med den snabbaste gånghastigheten vid fem besök, utan läkemedel.

En signifikant större andel patienter som behandlades med Fampyra var responders jämfört med placebogrupperna (MS-F203: 34,8% jämfört med 8,3%, $p < 0,001$, MS-F204: 42,9% jämfört med 9,3%, $p < 0,001$).

Patienter som svarade på Fampyra ökade sin gånghastighet med i genomsnitt 26,3% jämfört med 5,3% för placebogrupperna ($p < 0,001$) (MS-F203) respektive 25,3% jämfört med 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). Förbättringen visade sig snabbt (inom veckor) efter start av Fampyra-behandling.

Statistiskt och kliniskt meningsfulla förbättringar av gångförmågan sågs enligt skattning med MSWS-12 (12-item Multiple Sclerosis Walking Scale).

Tabell 1: Studierna MS-F203 och MS-F204

STUDIE *	MS-F203		MS-F204	
	Placebo	Fampyra 10 mg BID	Placebo	Fampyra 10 mg BID
n patienter	72	224	118	119
Konsekvent förbättring	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%

STUDIE *	MS-F203		MS-F204	
Skillnad	26,5%		33,5%	
CI _{95%}	17,6%, 35,4%		23,2%, 43,9%	
P-värde	<0,001		<0,001	
≥20% förbättring	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Skillnad	20,6%		19,2%	
CI _{95%}	11,1%, 30,1%		8,5%, 29,9%	
P-värde	<0,001		<0,001	
Gånghastighet fot/s				
	Fot per s	Fot per s	Fot per s	Fot per s
Baslinje	2,04	2,02	2,21	2,12
Endpoint	2,15	2,32	2,39	2,43
Förändring	0,11	0,30	0,18	0,31
Skillnad	0,19		0,12	
p-värde	0,010		0,038	
Genomsnittlig % förändring	5,24	13,88	7,74	14,36
Skillnad	8,65		6,62	
p-värde	<0,001		0,007	
MSWS-12-poäng (medel, sem)				
Baslinje	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Genomsnittlig förändring	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Skillnad	2,83		3,65	
p-värde	0,084		0,021	
LEMMT (medel, sem) (Lower Extremity Manual Muscle Test)				
Baslinje	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Genomsnittlig förändring	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Skillnad	0,08		0,05	
p-värde	0,003		0,106	
Ashworth-poäng (Ett test för muskelpasticitet)				
Baslinje	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Genomsnittlig förändring	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Skillnad	0,10		0,10	
p-värde	0,021		0,015	

Studie 218MS305

Studie 218MS305 genomfördes på 636 försökspersoner med multipel skleros och gångsvårigheter. Den dubbelblinda behandlingen varade i 24 veckor med en 2-veckors uppföljning efter behandlingen. Det primära effektmåttet var förbättring av gångförmågan, uppmätt som andelen patienter som uppnådde en

medelförbättring på ≥ 8 poäng från baseline enligt MSWS-12-poängskalan under 24 veckor. Under denna studie fanns en statistisk signifikant behandlingsskillnad, med en större andel patienter som behandlades med Fampyra som uppvisade en förbättring av gångförmågan, jämfört med placebo-kontrollerade patienter (relativ risk på 1,38 (95% CI: [1,06, 1,70])). Förbättring sågs i allmänhet inom 2 till 4 veckor efter insättande av behandling och försvann inom 2 veckor efter avslutad behandling.

Patienter som behandlades med Fampyra uppvisade en statistisk signifikant förbättring i TUG-testet (tiden det tar att resa sig och gå, Timed Up and Go), en mätning av statisk och dynamisk balans och fysisk rörlighet. En större andel Fampyra-behandlade patienter uppnådde detta sekundära effektmått jämfört med placebo; $\geq 15\%$ medelförbättring från baseline enligt TUG-hastighet över en 24-veckorsperiod. Skillnaden i BBS (Berg Balance Scale, en mätning av statisk balans), var inte statistiskt signifikant.

Patienter som behandlades med Fampyra uppvisade dessutom en statistisk signifikant medelförbättring från baseline jämfört med placebo enligt fysiska poäng enligt MSIS-29-skalan (Multiple Sclerosis Impact Scale) (LSM-skillnad -3,31, $p < 0,001$).

Tabell 2: studie 218MS305

Under 24 veckor	Placebo N = 318*	Fampyra 10 mg BID N = 315*	Skillnad (95% CI) p - värde
Andelen patienter med en medelförbättring på ≥ 8 poäng från baseline enligt MSWS-12-poäng	34%	43%	Riskskillnad: 10,4% (3%, 17,8%) 0,006
MSWS-12-poäng			
Baseline	65,4	63,6	LSM: -4,14 (-6,22, -2,06)
Förbättring från baseline	-2,59	-6,73	<0,001
TUG			
Andel patienter med medelförbättring på $\geq 15\%$ TUG-hastighet	35%	43%	Riskskillnad: 9,2% (0,9%, 17,5%) 0,03
TUG			
Baseline	27,1	24,9	LSM: -1.36 (-2.85 ; 0,12)
Förbättring från baslinjen (sek)	-1,94	-3,3	0,07
Fysiska poäng enligt MSIS-29			
Baseline	55,3	52,4	LSM: -3,31 (-5,13, -1,50)
Förbättring från baseline	-4,68	-8,00	<0,001
BBS-poäng			
Baseline	40,2	40,6	LSM: 0,41 (-0,13, 0,95)
Förbättring från baseline	1,34	1,75	0,141

*Intention to treat (ITT) = 633; LSM = Least square mean

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Famprya för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av multipel skleros med nedsatt gångfunktion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Peroralt administrerat fampridin absorberas snabbt och fullständigt från mag-tarmkanalen. Fampridin har ett smalt terapeutiskt index. Den absoluta biotillgängligheten för Famprya depottabletter har inte utvärderats, men den relativa biotillgängligheten (vid jämförelse med en vattenhaltig oral lösning) är 95%. Famprya depottablett har en fördröjning av absorptionen av fampridin som visar sig i en långsammare höjning till en lägre toppkoncentration utan någon effekt på absorptionsomfattningen.

När Famprya-tabletterna tas med mat är minskningen av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan ($AUC_{0-\infty}$) för fampridin cirka 2-7% (10 mg dos). Den lilla minskningen av AUC förväntas inte orsaka någon minskning av den terapeutiska effekten. C_{max} ökar dock med 15-23%. Eftersom det finns ett tydligt förhållande mellan C_{max} och dosrelaterade biverkningar, bör Famprya tas utan mat (se avsnitt 4.2).

Distribution

Fampridin är ett fettlösligt läkemedel som snabbt passerar blod-hjärnbarriären. Fampridin är i hög grad obundet till plasmaproteiner (bunden fraktion varierade mellan 3 och 7% i plasma). Fampridin har en distributionsvolym på cirka 2,6 l/kg.

Fampridin är inte ett substrat för P-glykoprotein.

Metabolism

Fampridin metaboliseras genom oxidation till 3-hydroxi-4-aminopyridin och konjugeras vidare till 3-hydroxi-4-aminopyridinsulfat. Ingen farmakologisk aktivitet har setts för fampridinmetaboliterna mot valda kaliumkanaler *in vitro*.

3-hydroxyleringen av fampridin till 3-hydroxi-4-aminopyridin av humana levermikrosomer verkar katalyseras av cytokrom P450 2E1 (CYP2E1).

Det fanns bevis för att CYP2E1 hämmades direkt av fampridin vid 30 μ M (cirka 12 % hämning), vilket är cirka 100 gånger den genomsnittliga fampridinkoncentrationen som uppmätts i plasma för 10 mg-tabletten.

Behandling med fampridin av odlade humana hepatocyter hade liten eller ingen effekt på induktionen av CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2E1- och CYP3A4/5-enzymaktivitet.

Eliminering

Den främsta elimineringsvägen för fampridin är utsöndring via njurarna, varvid cirka 90% av dosen återfinns i urinen som moderläkemedel inom 24 timmar. Njurclearance (CLR 370 ml/min) är avsevärt högre än den glomerulära filtreringshastigheten på grund av den kombinerade glomerulära filtreringen och aktiv utsöndring av den renala OCT2-transportören. Fekal utsöndring svarar för mindre än 1% av den administrerade dosen.

Famprya karakteriseras av linjär (dosproportionell) farmakokinetik med en terminal elimineringshalveringstid på cirka 6 timmar. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och, i mindre utsträckning, ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC) ökar proportionellt med dosen. Det finns inget belägg för kliniskt relevant ackumulering av fampridin i den rekommenderade dosen hos patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion förekommer ackumulering i relation till graden av funktionsnedsättning.

Särskilda populationer

Äldre

Fampyra utsöndras främst oförändrat via njurarna och eftersom det är känt att kreatininclearance minskar med åldern rekommenderas övervakning av njurfunktionen hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Fampridin elimineras främst via njurarna som oförändrat läkemedel varför njurfunktionen ska kontrolleras hos patienter som kan ha nedsatt njurfunktion. Patienter med lindrig njurfunktionsnedsättning kan förväntas ha cirka 1,7 till 1,9 gånger de fampridinkoncentrationer som uppnås av patienter med normal njurfunktion. Fampyra får inte administreras till patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fampridin har studerats i toxicitetsstudier med upprepad oral dosering på flera djurarter.

Negativa effekter av oralt administrerat fampridin uppkom snabbt, oftast inom de första två timmarna efter dosering. Tydliga kliniska effekter efter höga engångsdoser eller upprepade lägre doser var likartade hos alla studerade arter och omfattade tremor, konvulsioner, ataxi, dyspné, dilaterade pupiller, total utmattning, onormal röst, ökad respiration och ökad salivutsöndring. Onormal gång och hyperexcitabilitet iaktogs också. Dessa kliniska effekter var inte oväntade och representerar överdriven farmakologi hos fampridin. Dessutom iaktogs enstaka fall av fatala urinvägsobstruktioner hos råttor. Den kliniska relevansen av dessa fynd återstår att klarlägga, men ett orsakssamband med fampridinbehandling kan inte uteslutas.

I reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner iaktogs minskad vikt och livsduglighet hos foster och avkomma vid maternellt toxiska doser. Någon ökad risk för missbildningar eller negativa effekter på fertiliteten noterades dock inte.

I en serie *in vitro*- och *in vivo*-studier visade fampridin inte någon potential för att vara mutagent, klastrogent eller karcinogent.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Hypromellos

Mikrokristallin cellulosa

Kisel, kolloidal vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Polyetylen glykol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Används inom 7 dagar efter öppnandet av burken.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Fampyra tillhandahålles antingen i burkar eller blisterförpackning.

Burkar

Burk av HDPE (högdensitetspolyeten) med lock av polypropen, en burk innehåller 14 tabletter och ett torkmedel av kiselgel.

Förpackningsstorlek om 28 (2 burkar om 14) tabletter.

Förpackningsstorlek om 56 (4 burkar om 14) tabletter.

Blisterförpackning

Blisterfolie av aluminium. Varje blisterkarta innehåller 14 tabletter.

Förpackningsstorlek om 28 (2 blister om 14) tabletter.

Förpackningsstorlek om 56 (4 blister om 14) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/699/001

EU/1/11/699/002

EU/1/11/699/003

EU/1/11/699/004

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 20 juli 2011

Förnyat godkännande: 18 maj 2017

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07/2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.